

• 临床研究 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2025.05.013

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250218.0854.004\(2025-02-18\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20250218.0854.004(2025-02-18))

宫外生长迟缓早产儿血清脂肪因子水平与胰岛素抵抗的相关性研究^{*}

王永明¹,袁娇¹,张鹏玉¹,王佳¹,薛三相²

(银川市妇幼保健院:1. 新生儿科;2. 儿童急诊科,银川 750000)

[摘要] 目的 探讨早期宫外生长迟缓(EUGR)早产儿血清脂肪因子水平与胰岛素抵抗之间的相关性。

方法 选取 2023 年 3 月至 2024 年 3 月于该院分娩并收住新生儿重症监护室的 130 例早产儿为研究对象,根据 2 周龄体重 Z 评分是否 ≥ -1.28 分为 EUGR 组($n=63$)和非 EUGR 组($n=67$)。收集两组早产儿及母亲的临床资料,在出生后 14 d 收集血液标本,测定血清胰岛素、脂联素、抵抗素、瘦素、血糖、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)和甘油三酯水平,计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR),并分析 HOMA-IR 与脂肪因子、血脂水平的相关性分析。结果 与非 EUGR 组比较,EUGR 组母亲妊娠期高血压比例更高,EUGR 组早产儿胰岛素、抵抗素、瘦素、甘油三酯、HOMA-IR 水平更高,HDL-C 水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$)。EUGR 组 HOMA-IR 与脂联素、抵抗素、瘦素水平呈正相关,非 EUGR 组 HOMA-IR 与脂联素水平呈正相关($P<0.05$)。结论 早产儿早期 EUGR 胰岛素抵抗可能与脂肪因子水平的变化有关。

[关键词] 早产儿;宫外生长迟缓;胰岛素抵抗;脂联素;瘦素;抵抗素

[中图法分类号] R722.6 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2025)05-1123-05

Correlation between serum adipokine levels and insulin resistance in preterm infants with extrauterine growth retardation^{*}

WANG Yongming¹, YUAN Jiao¹, ZHANG Pengyu¹, WANG Jia¹, XUE Sanxiang²

(1. Department of Neonatology; 2. Department of Pediatric Emergency, Yinchuan Women and Children Healthcare Hospital, Yinchuan, Ningxia 750000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between serum adipokine levels and insulin resistance in preterm infants with early extrauterine growth retardation (EUGR). **Methods** A total of 130 preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit of the hospital from March 2023 to March 2024 were selected as the research subjects. They were divided into the EUGR group ($n=63$) and the non-EUGR group ($n=67$) based on whether their weight Z-score at 2 weeks of age was ≥ -1.28 . Clinical data of the preterm infants and their mothers were collected. Blood samples were collected at 14 days after birth to measure serum insulin, adiponectin, resistin, leptin, blood glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and triglyceride levels. The homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) was calculated, and the correlation between HOMA-IR and adipokine levels as well as lipid levels was analyzed. **Results** Compared with the non-EUGR group, the EUGR group had a higher proportion of mothers with pregnancy-induced hypertension. The preterm infants in the EUGR group had higher levels of insulin, resistin, leptin, triglycerides, and HOMA-IR, and lower levels of HDL-C, with statistically significant differences ($P<0.05$). In the EUGR group, HOMA-IR was positively correlated with adiponectin, resistin, and leptin levels, while in the non-EUGR group, HOMA-IR was positively correlated with adiponectin levels ($P<0.05$). **Conclusion** Insulin resistance in preterm infants with early EUGR may be related to changes in adipokine levels.

[Key words] premature infants; extrauterine growth retardation; insulin resistance; adiponectin; leptin; resistin

早产儿宫外生长迟缓(extrauterine growth retardation, EUGR)发生率高^[1-3],不仅影响早产儿体格发

* 基金项目:宁夏回族自治区卫生健康系统科研课题(2023-NWKYT-027)。

育和近期并发症,还会影响神经认知功能,增加心血管疾病和慢性代谢综合征的发病风险^[4-6]。脂肪因子(脂联素、抵抗素、瘦素)参与能量合成、糖及脂肪代谢、心血管系统及免疫系统等功能的调节,直接影响脑、肝和骨骼肌功能,并受营养状况的影响^[7-8]。脂肪因子可能在高血压、肥胖和糖尿病等慢性炎症的进展过程中发挥关键作用^[7-10]。早产儿早期生长受限可能会导致脂肪组织代谢的程序化异常,出生后患有 EUGR 的早产儿可能与脂质代谢紊乱的相关性更高,进而使其日后患代谢性疾病的风险增加^[11-16],且 EUGR 早产儿胰岛素敏感性降低^[17-18]。因此,本研究旨在探讨 EUGR 早产儿胰岛素敏感性与血清脂肪因子的相关性,以期为代谢性疾病的防治提供策略,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2023 年 3 月至 2024 年 3 月于本院分娩并收住新生儿重症监护室的 130 例早产儿为研究对象。纳入标准:(1)胎龄<34 周;(2)在本院分娩且出生后 2 h 内收住新生儿重症监护室;(3)住院时间≥14 d。排除标准:(1)患有严重的先天性畸形并遗传代谢性疾病;(2)住院 14 d 内放弃治疗或死亡或转院治疗。根据早产儿出生后 2 周龄体重 Z 评分是否≥-1.28 分将其分为 EUGR 组($n=63$)和非 EUGR 组($n=67$)。与非 EUGR 组比较,EUGR 组出生体重更低,肠外营养持续时间更长($P<0.05$);两组其余一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。本研究经本院伦理委员会批准(审批号:2022-103)。

表 1 两组一般资料比较

项目	EUGR 组($n=63$)	非 EUGR 组($n=67$)	$\chi^2/t/Z$	P
男/女(n/n)	37/26	29/38	1.098	0.295
IUGR[$n(%)$]	4(6.3)	1(1.5)		0.198
出生体重($\bar{x}\pm s$,g)	1 340.5±283.9	1 764.0±340.0	0.730	<0.001
胎龄[$M(Q_1, Q_3)$,周]	32.0(30.3,32.7)	32.0(30.7,32.9)	0.888	0.374
母乳喂养[$n(%)$]	44(69.8)	36(53.7)	3.560	0.059
肠外营养持续时间[$M(Q_1, Q_3)$,d]	12.0(10.0,13.0)	10.0(8.0,13.0)	-2.187	0.029
多胎(≥ 2 胎)[$n(%)$]	16(25.4)	19(28.4)	0.033	0.855

1.2 方法

1.2.1 样本量估算

使用以下公式计算样本量 n :

$$n = \frac{2 \times (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times \sigma^2}{d^2} \quad ①$$

设定 $\alpha=0.05$ (双侧),效能 $\beta=0.8$ 时。查阅既往研究^[17]结果,估计研究标准差 $\sigma=0.4$,病例组与对照组均数差为 0.2,计算所需 $n=62.72$,故预计最小样本量为 63。

1.2.2 标本收集及检测

早产儿于出生后 14 d 采集清晨空腹静脉血 2 mL,立即送实验室以 3 000 r/min 离心 15 min,−80 ℃保存至开始检测。采用化学发光免疫法(SIEMENS 胰岛素测定试剂盒)测定血清胰岛素水平(江苏晶美生物科技有限公司检测试剂盒),采用 ELISA 测定血清脂联素、抵抗素、瘦素水平(江苏晶美生物科技有限公司检测试剂盒),采用生化法测定血糖、总胆固醇、高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)和甘油三酯水平。

1.2.3 资料收集

(1)孕母相关资料:母亲年龄、剖宫产、胎膜早破、

妊娠期高血压、妊娠期甲状腺功能低下、妊娠期糖尿病、组织学绒毛膜羊膜炎(histological chorioamnionitis, HCA)、产前使用地塞米松情况。(2)早产儿相关资料:性别、出生体重、胎龄、出生后 2 周龄体重 Z 分数值、母乳喂养、肠外营养持续时间、多胎(≥ 2 胎);出生后 14 d 脂联素、抵抗素、瘦素、总胆固醇、HDL-C、LDL-C、甘油三酯、胰岛素、血糖水平及胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, insulin resistance, HOMA-IR)。

1.2.4 相关定义

(1)体重 Z 评分计算公式如下:

$$Z = (x - \bar{x}) / SD \quad ②$$

其中 x 为出生后 2 周龄体重实测值(g), \bar{x} 为同胎龄平均体重,SD 为同胎龄儿标准差, \bar{x} 及 SD 参考《中国不同胎龄新生儿生长参照标准的建立:调查方案设计和标准研制方法》^[18]。以出生后 2 周龄体重 Z 评分<-1.28 分定义为 EUGR,Z 评分≥-1.28 分定义为非 EUGR。(2)HOMA-IR=空腹胰岛素×空腹血糖/22.5^[20]。(3)高血糖的定义参考《实用新生儿学(第 5 版)》^[21]。

1.2.5 数据管理及缺失值处理

资料收集人员经过系统培训后使用统一表格收集数据,再进行数据录入、核查及逻辑检验。假设所

有缺失值均为随机缺失,对于缺失 $\geq 20\%$ 变量直接删除,对缺失 $<20\%$ 变量使用多重插补法填充^[22]。

1.3 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或百分比表示,比较采用 χ^2 检验;Spearman 检验分析相关性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组母亲人口学资料及妊娠并发症比较

表 2 两组母亲人口学资料及妊娠并发症比较

项目	EUGR 组($n=63$)	非 EUGR 组($n=67$)	Z/χ^2	P
年龄[$M(Q_1, Q_3)$,岁]	31.0(28.0,33.0)	31.0(28.0,35.0)	-0.969	0.332
剖宫产[$n(\%)$]	59(93.7)	56(83.6)	3.225	0.073
妊娠期高血压[$n(\%)$]	26(41.3)	13(19.4)	6.388	0.011
妊娠期甲状腺功能低下[$n(\%)$]	8(12.7)	10(14.9)	0.013	0.910
妊娠期糖尿病[$n(\%)$]	10(15.9)	20(29.9)	2.830	0.093
产前足量使用地塞米松[$n(\%)$]	34(54.0)	28(41.8)	1.930	0.165
HCA[$n(\%)$]	27(42.9)	27(40.3)	0.088	0.767

表 3 两组早产儿生化指标比较[$M(Q_1, Q_3)$]

项目	EUGR 组($n=63$)	非 EUGR 组($n=67$)	Z	P
胰岛素(mU/L)	12.37(11.10,14.89)	12.91(11.77,14.44)	2.156	0.031
脂联素(pg/mL)	1 656.91(1 243.08,1 939.92)	1 611.35(1 377.59,1 861.20)	0.019	0.985
抵抗素(μg/L)	22.02(19.68,24.88)	19.96(17.85,21.62)	3.258	0.001
瘦素(μg/L)	10.99(10.21,12.36)	10.54(9.23,11.64)	2.449	0.014
血糖(mmol/L)	4.46(3.85,5.00)	4.21(3.65,4.77)	1.944	0.052
总胆固醇(mmol/L)	2.53(2.33,2.86)	2.64(2.29,2.82)	1.306	0.191
甘油三酯(mmol/L)	1.04(0.81,1.22)	0.70(0.61,0.86)	5.421	<0.001
HDL-C(mmol/L)	0.68(0.46,0.84)	0.82(0.65,1.02)	3.403	0.001
LDL-C(mmol/L)	1.40(1.14,1.63)	1.30(1.04,1.49)	1.731	0.084
HOMA-IR	2.44(2.10,3.02)	2.42(1.95,2.95)	3.405	0.001

表 4 两组 HOMA-IR 与脂肪因子、血脂水平的相关性分析(r)

项目	HOMA-IR	
	EUGR 组	非 EUGR 组
脂联素	0.281 ^a	0.299 ^a
抵抗素	0.405 ^a	0.090
瘦素	0.556 ^a	0.212
总胆固醇	0.164	0.107
甘油三酯	0.246	0.215
HDL-C	-0.056	-0.148
LDL-C	0.035	0.118

^a: $P<0.05$ 。

与非 EUGR 组比较,EUGR 组母亲妊娠期高血压比例更高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组早产儿生化指标比较

与非 EUGR 组比较,EUGR 组胰岛素、抵抗素、瘦素、甘油三酯、HOMA-IR 水平更高,HDL-C 水平更低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.3 两组 HOMA-IR 与脂肪因子、血脂水平的相关性分析

EUGR 组 HOMA-IR 与脂联素、抵抗素、瘦素水平呈正相关,非 EUGR 组 HOMA-IR 与脂联素水平呈正相关($P<0.05$),见表 4。

3 讨 论

血清脂肪因子反映了早产儿体内的代谢状态,特别是在 EUGR 早产儿中,这些因子的变化可能影响其生长发育和代谢健康。因此,理解血清脂肪因子在 EUGR 早产儿中的变化,不仅有助于识别这些脆弱个体的潜在代谢风险,也为早期干预和管理提供了新的生物标志物和治疗靶点。本研究发现 EUGR 早产儿血清抵抗素、瘦素、胰岛素、甘油三酯水平高于非 EUGR 早产儿,而 HDL-C 水平较非 EUGR 早产儿低,这与其他研究^[14,23-24]结果一致,表明脂肪因子可能作为评估早生长发育的生物标志物。

本研究结果显示,EUGR 组 HOMA-IR 与脂联

素、抵抗素、瘦素水平呈正相关($P<0.05$)，这不仅确认了EUGR早产儿在脂肪因子水平上的异常，还强调了其可能在胰岛素抵抗状态中的作用。提示脂肪因子的水平变化可能导致该脆弱人群胰岛素敏感性降低，进一步增加未来肥胖和2型糖尿病的风险^[25-26]，这一结果为早期识别和管理该类患儿提供了临床思路，也强调了深入研究的必要性，以探索针对这些途径的治疗策略，降低与EUGR和胰岛素抵抗相关的风险^[27]，这在早产儿管理的临床实践中具有潜在意义。由于EUGR与远期代谢异常(包括肥胖、高血压、炎症及2型糖尿病)相关，理解脂肪因子谱可能有助于制订早期干预和监测策略^[8,28-32]。

综上所述，EUGR早产儿血清脂肪因子水平与胰岛素抵抗存在关联，早期干预可能会减轻与胰岛素抵抗相关的长期并发症。本研究也存在一定局限性：单一中心、小样本量可能会影响结果的普遍适用性，为提高研究的可信度，未来仍需要在多中心、大样本量、前瞻性队列研究中证实，以确认这些关联并探讨潜在的病理生理机制。

参考文献

- [1] 中国医师协会新生儿科医师分会营养专业委员会营养专业委员会全国多中心 EUGR 协作组. 住院极早产儿宫外生长迟缓及相关因素的多中心前瞻性研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2022, 24(2):132-140.
- [2] HWANG H S, CHUNG M L. Risk factors contributing to extrauterine growth restriction in very low birth weight infants [J]. Neonatal Med, 2024, 31(2):31-37.
- [3] GAO L, SHEN W, WU F, et al. Real-time predictive model of extrauterine growth retardation in preterm infants with gestational age less than 32 weeks[J]. Sci Rep, 2024, 14(1):12884.
- [4] MARTÍNEZ-JIMÉNEZ M D, GÓMEZ-GARCÍA F J, GIL-CAMPOS M, et al. Comorbidities in childhood associated with extrauterine growth restriction in preterm infants: a scoping review[J]. Eur J Pediatr, 2020, 179(8):1255-1265.
- [5] WANG L, LIN X Z, SHEN W, et al. Risk factors of extrauterine growth restriction in very preterm infants with bronchopulmonary dysplasia: a multi-center study in China[J]. BMC Pediatr, 2022, 22(1):363.
- [6] LUCACCIONI L, IUGHETTI L, BERARDI A, et al. Challenges in the growth and development of newborns with extra-uterine growth restriction [J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2022, 17(5):415-423.
- [7] LIANOU A, RALLIS D, BALTOGIANNI M, et al. Biomarkers of cardiovascular disease risk in the neonatal population [J]. J Dev Orig Health Dis, 2023, 14(2):155-165.
- [8] FRITHIOFF-BØJSØE C, LUND M A V, LAUSTEN-THOMSEN U, et al. Leptin, adiponectin, and their ratio as markers of insulin resistance and cardiometabolic risk in childhood obesity[J]. Pediatr Diabetes, 2020, 21(2):194-202.
- [9] CHAIT A, DEN HARTIGH L J. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2020, 7:22.
- [10] MIHAI M, VLADUT S, SONIA-TEODORA L, et al. Correlation between overweight, obesity, gestational diabetes mellitus, adipokines (adiponectin and adiponectin), and adverse pregnancy outcomes: a pilot study [J]. Medicina (Kauñas), 2024, 60(9):1544.
- [11] MORENO-MENDEZ E, QUINTERO-FABIAN S, FERNANDEZ-MEJIA C, et al. Early-life programming of adipose tissue[J]. Nutr Res Rev, 2020, 33(2):244-259.
- [12] TAN K, TINT MT, MICHAEL N, et al. Determinants of cord blood adipokines and association with neonatal abdominal adipose tissue distribution[J]. Int J Obes, 2022, 46:637-645.
- [13] GÖK S, GÖK B C, ENLİ Y. Evaluation of the adipokine levels of pregnant women with pre-eclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2023, 49(1):154-163.
- [14] ORDÓÑEZ-DÍAZ M D, GIL-CAMPOS M, FLORES-ROJAS K, et al. Plasma adipokines profile in prepubertal children with a history of prematurity or extrauterine growth restriction [J]. Nutrients, 2020, 12(4):1201.
- [15] PALOMINO-FERNÁNDEZ L, PASTORV-ILLAESCUSA B, VELASCO I, et al. Metabolic and low-grade inflammation risk in young adults with a history of extrauterine growth restriction[J]. Nutrients, 2024, 16(11):1608.
- [16] HAN L, LI B, XU X, et al. Umbilical cord blood adiponectin, leptin, insulin, and ghrelin in premature infants and their association with birth outcomes [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2021, 12:738964.

- [17] 王清清,苏卫东,黄育丹,等.胰岛素敏感性与早产儿宫外发育迟缓相关性研究[J].中华新生儿科杂志,2020,35(3):216-219.
- [18] 唐军.血游离肉碱、胰岛素敏感性水平与早产儿宫外发育迟缓的相关性[J].中国民康医学,2024,36(6):158-160.
- [19] 宗心南,李辉.中国不同胎龄新生儿生长参照标准的建立:调查方案设计和标准研制方法[J].中国循证儿科杂志,2020,15(4):251-260.
- [20] 祖富强,龚鑫,汪贵,等.稳态模型评估胰岛素抵抗指数在肥胖患者中的相关性分析[J].中国临床实用医学,2024,15(4):18-22.
- [21] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕.实用新生儿学[M].5 版.北京:人民卫生出版社,2019.
- [22] 裴敏玥,沈翀,李楠,等.Bootstrap 多重插补在填补医学研究缺失数据中的应用[J].中华儿科杂志,2022,60(1):2.
- [23] SANTANA-MENES J F, SUANO-SOUZA F I, FRANCO M DO C, et al. Leptin and adiponectin concentrations in infants with low birth weight: relationship with maternal health and postnatal growth[J]. J Dev Orig Health Dis, 2022,13(3):338-344.
- [24] PALOMINO-FERNÁNDEZ L, PASTOR-VIL- LAESCUSA B, VELASCO I, et al. Metabolic and low-grade inflammation risk in young adults with a history of extrauterine growth restriction[J]. Nutrients, 2024,16(11):1608.
- [25] KOBAK S, SEMIZ H, AKYILDIZ M, et al. Serum adipokine levels in patients with sarcoidosis [J]. Clin Rheumatol, 2020, 39 (7): 2121-2125.
- [26] KOLLARI E, ZOGRAFOU I, SAMPANIS C, et al. Serum adipokine levels in patients with type 1 diabetes are associated with degree of obesity but only resistin is independently associated with atherosclerosis markers [J]. Hormones (Athens), 2022,21(1):91-101.
- [27] HE S, RYU J, LIU J, et al. LRG1 is an adipokine that mediates obesity-induced hepatosteatosis and insulin resistance[J]. J Clin Invest, 2021,131(24):e148545.
- [28] PELLICANO C, LEODORI G, COLALILLO A, et al. Serum resistin is predictive marker of development of new digital ulcers in systemic sclerosis[J]. Clin Exp Med, 2022, 22 (3): 421-426.
- [29] PATEL J K, ROUSTER A S. Infant nutrition requirements and options[M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2024.
- [30] LAN S, FU H, ZHANG R, et al. Extrauterine growth restriction in preterm infants: Postnatal growth pattern and physical development outcomes at age 3-6 years[J]. Front Pediatr, 2022, 10:945422.
- [31] ANTONY K M, ROMEZI M, LINDGREN K, et al. Maternal metabolic biomarkers are associated with obesity and excess gestational weight gain[J]. Am J Perinatol, 2021, 38 (Suppl. 1):173-181.
- [32] ORDÓÑEZ-DÍAZ M D, PÉREZ-NAVERO J L, FLORES-ROJAS K, et al. Prematurity with extrauterine growth restriction increases the risk of higher levels of glucose, low-grade inflammation and hypertension in prepubertal children[J]. Front Pediatr, 2020, 8:180.

(收稿日期:2024-10-11 修回日期:2025-01-03)

(编辑:袁皓伟)

(上接第 1122 页)

- [28] YILMAZ KOĞAR E, KOĞAR H. A systematic review and meta-analytic confirmatory factor analysis of the perceived stress scale (PSS-10 and PSS-14)[J]. Stress Health, 2024, 40 (1): e3285.
- [29] 张森,刁莎,曾力楠,等.指南临床适用性评价工具(2.0 版)信效度分析[J].中国循证医学杂志,2023,23(1):80-84.
- [30] 车文静,何之璨,陈洁婷.医学生岗位胜任力视域下“转化式学习”效果评价问卷编制及信效度

- 分析[J].中国卫生统计,2023,40(5):711-713.
- [31] THOMPSON J L, SEBIRE S J, KESTEN J M, et al. How parents perceive screen viewing in their 5—6 year old child within the context of their own screen viewing time: a mixed-methods study[J]. BMC Public Health, 2017, 17(1): 471.

(收稿日期:2024-09-28 修回日期:2024-12-31)

(编辑:袁皓伟)